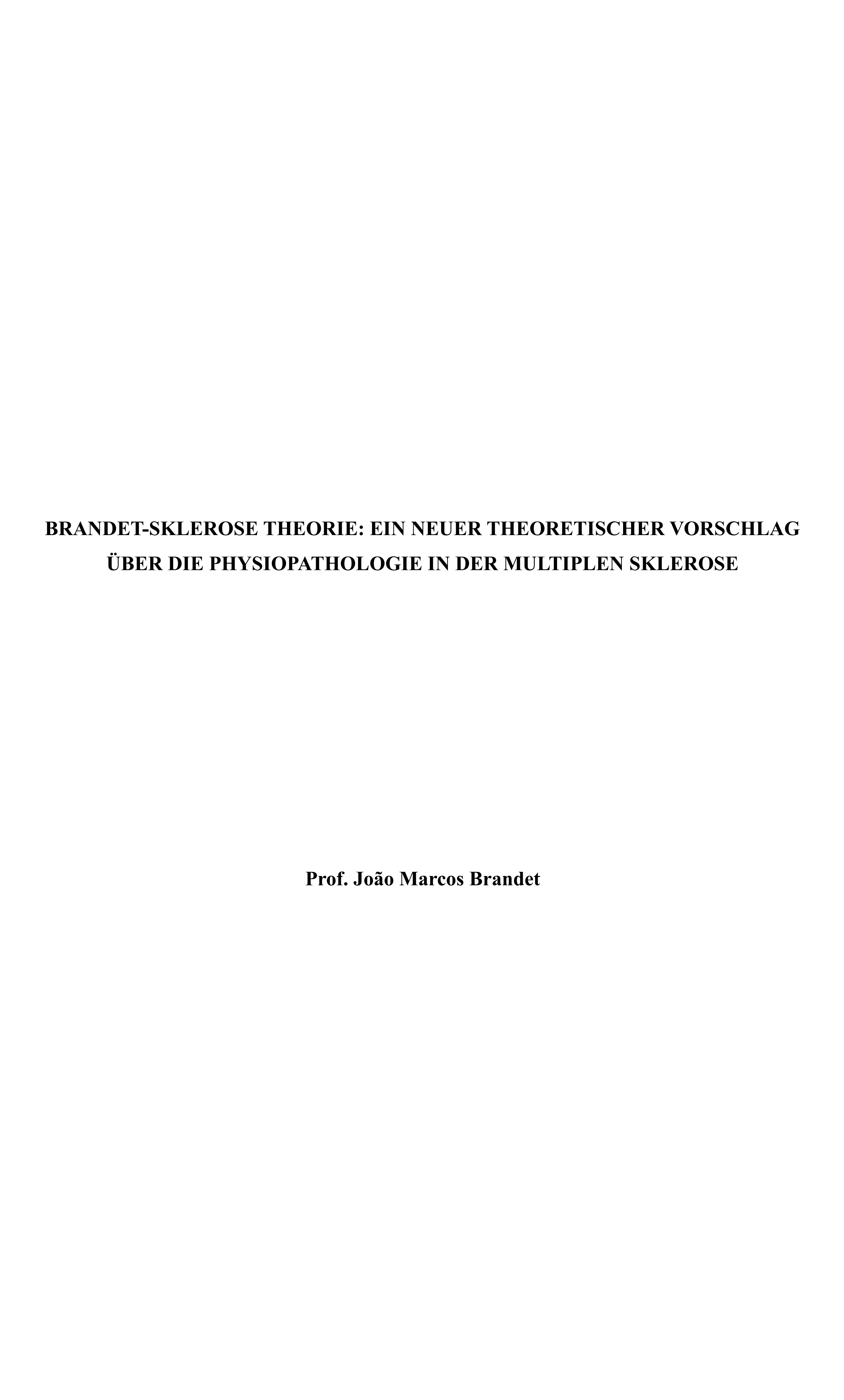


BRANDET-SKLEROSE THEORIE: EIN NEUER THEORETISCHER VORSCHLAG ÜBER DIE PHYSIOPATHOLOGIE IN DER MULTIPLEN SKLEROSE

Prof. João Marcos Brandet

1 DEFINITION

Multiple Sklerose ist eine entzündliche, chronische und demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die disseminierte Läsionen oder Plaques in der weißen Substanz und im Rückenmark verursacht. Immunzellen verursachen Entzündung und Abbau der Myelinscheide. Die genauen Ursachen dieser Entmarkungserkrankung sind trotz großer Forschungsanstrengungen noch nicht geklärt. Bei der multiplen Sklerose entstehen in der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark verstreut viele (multiple) entzündliche Entmarkungsherde, die vermutlich durch den Angriff körpereigener Abwehrzellen auf die Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze verursacht werden. Da die Entmarkungsherde im gesamten ZNS auftreten können, kann die multiple Sklerose fast jedes neurologische Symptom verursachen. Sehstörungen mit Minderung der Sehschärfe und Störungen der Augenbewegung (internukleäre Ophthalmoplegie) sind typisch, aber nicht spezifisch für die multiple Sklerose. Der Schweregrad der Behinderungen des Patienten wird häufig anhand einer Skala (EDSS) angegeben.

Verlust der Tastempfindlichkeit, Parästhesien, Muskelermüdung, Muskelkrämpfe oder Bewegungsstörungen; Koordinations- und Gleichgewichtsprobleme (Ataxie); Schwierigkeiten beim Sprechen (Dysarthrie) oder Schlucken (Dysphagie); visuelle Probleme wie Phosphen, Diplopie und Nystagmus sind Veränderungen in der Homöostase des Körpers, die durch den fraglichen Zustand hervorgerufen werden. Die MS ist neben der Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Krankheiten bei jungen Erwachsenen und von erheblicher sozialmedizinischer Bedeutung. Die Krankheit ist nicht heilbar, jedoch kann der Verlauf durch verschiedene Maßnahmen oft günstig beeinflusst werden. Entgegen der landläufigen Meinung führt die multiple Sklerose nicht zwangsläufig zu schweren Behinderungen. Auch viele Jahre nach Beginn der Erkrankung bleibt die Mehrzahl der Patienten noch gehfähig.

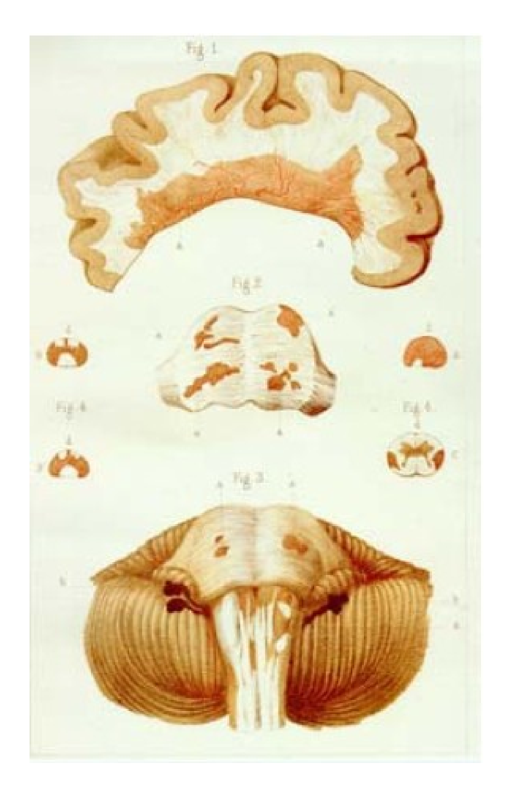
Eine erstmals genauere Darstellung der Krankheit steht im Tagebuch des Augustus Frederick d'Este (1794–1848), eines Enkels von Georg III. Die Aufzeichnungen über seine Krankheit erstreckten sich von 1822 bis 1846. D'Este beschreibt zunächst eine bei ihm im Alter von 28 Jahren erstmals vorübergehend geminderte Sehschärfe:

„Im Dezember des Jahres 1822 reiste ich von Ramsgate in die schottischen Highlands um einige Tage mit einem Verwandten zu verbringen, für den ich die Gefühle eines Sohnes hegte. Bei meiner Ankunft war er verstorben …. Kurz nach der Beerdigung war ich gezwungen, mir die empfangenen Briefe vorlesen und meine Antwortbriefe schreiben zu lassen, da meine Augen so angegriffen waren, dass das Sehen undeutlich wurde, wenn ich kleine Dinge fixierte. Solange ich jedoch nicht versuchte zu lesen oder zu schreiben, war mir nicht im Geringsten gegenwärtig, dass meine Sehkraft eingeschränkt war. Kurz darauf reiste ich nach Irland und meine Augen erholten sich ohne jegliche Behandlung und gewannen ihre Stärke und klare Sicht zurück.“

In der Folge traten schubförmig weitere typische Symptome der Krankheit wie Doppelbilder, eine Schwäche der Beine und Taubheitsgefühle auf:

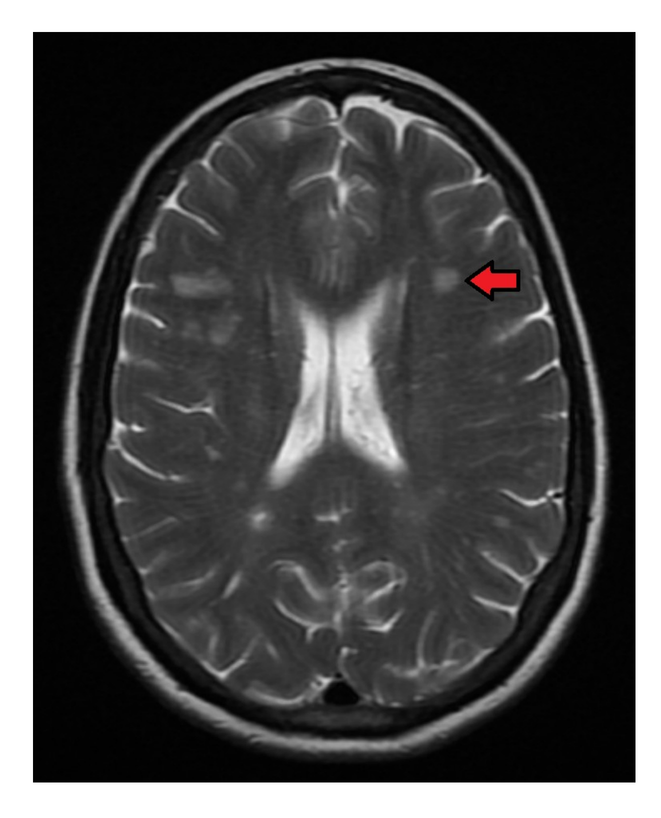
„17. Oktober 1827. Zu meiner Überraschung bemerkte ich (in Venedig) eine Erstarrung oder Undeutlichkeit der Empfindung in der Gegend der Schläfe über meinem linken Auge. In Florenz begann ich an einer Störung des Sehvermögens zu leiden: Um den 6. November herum nahm das Übel so weit zu, dass ich alle Dinge doppelt sah. Jedes Auge hatte sein eigenes Bild. Dr. Kissock nahm an, dass ein Übermaß an Galle die Ursache sei: Zweimal wurden Blutegel im Bereich der Schläfe angesetzt, Einläufe wurden verabreicht, Erbrechen wurde ausgelöst und zweimal wurde ich zur Ader gelassen, was mit Schwierigkeiten verbunden war. Die Erkrankung meiner Augen klang ab, ich sah alle Dinge wieder natürlich in ihrem einzelnen Zustand. Ich war in der Lage, auszugehen und zu spazieren. Nun begann sich eine neue Krankheit zu zeigen: Mit jedem Tag stellte ich fest, dass mich schrittweise meine Kraft verließ. Eine Taubheit und Empfindungsstörungen traten an Steißbein und Damm auf. Schließlich hatte mich die Kraft der Beine um den 4. Dezember herum fast ganz verlassen. Ich verblieb in diesem außergewöhnlichen Zustande der Schwäche für etwa 21 Tage …“

Im Jahre 1868 beschrieb Jean-Martin Charcot die Krankheit nicht nur umfassend klinisch, sondern auch detailliert pathologisch: etwa das Verteilungsmuster multipler sklerosierender Herde in der Nachbarschaft der Hirnventrikel und im Hirnstamm sowie mikroskopisch den Verlust der Markscheiden im Bereich dieser Herde. Er bezeichnete die Krankheit als la sclérose en plaques disséminées.

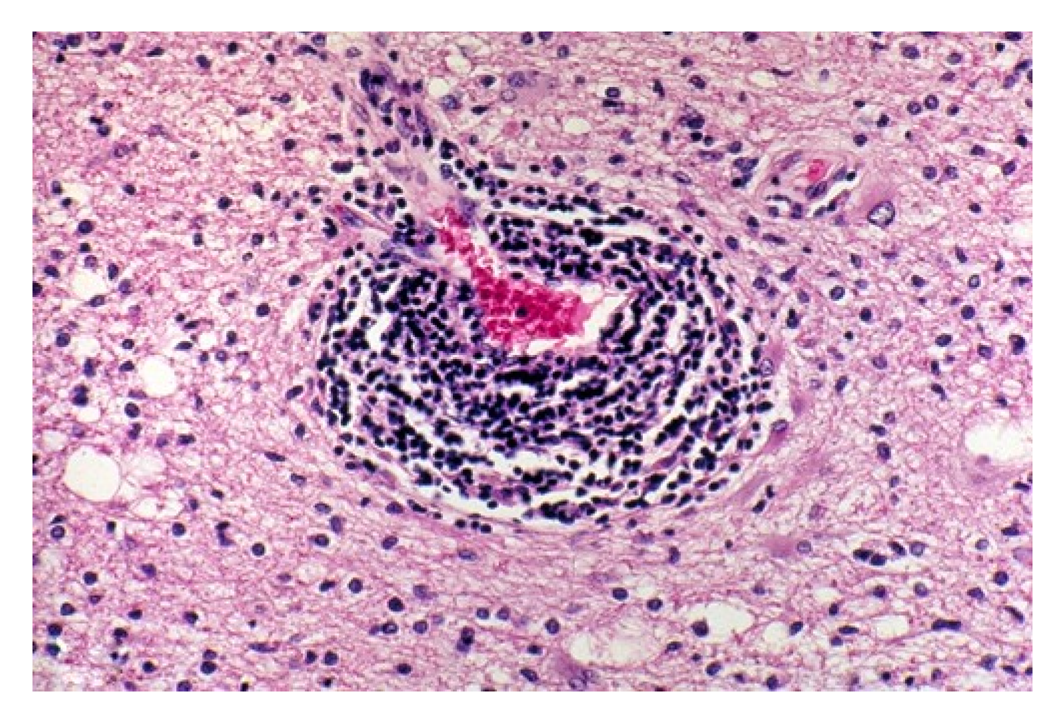


Charcot: Erste Illustration über Multiple Sklerose (CC BY 3.0)

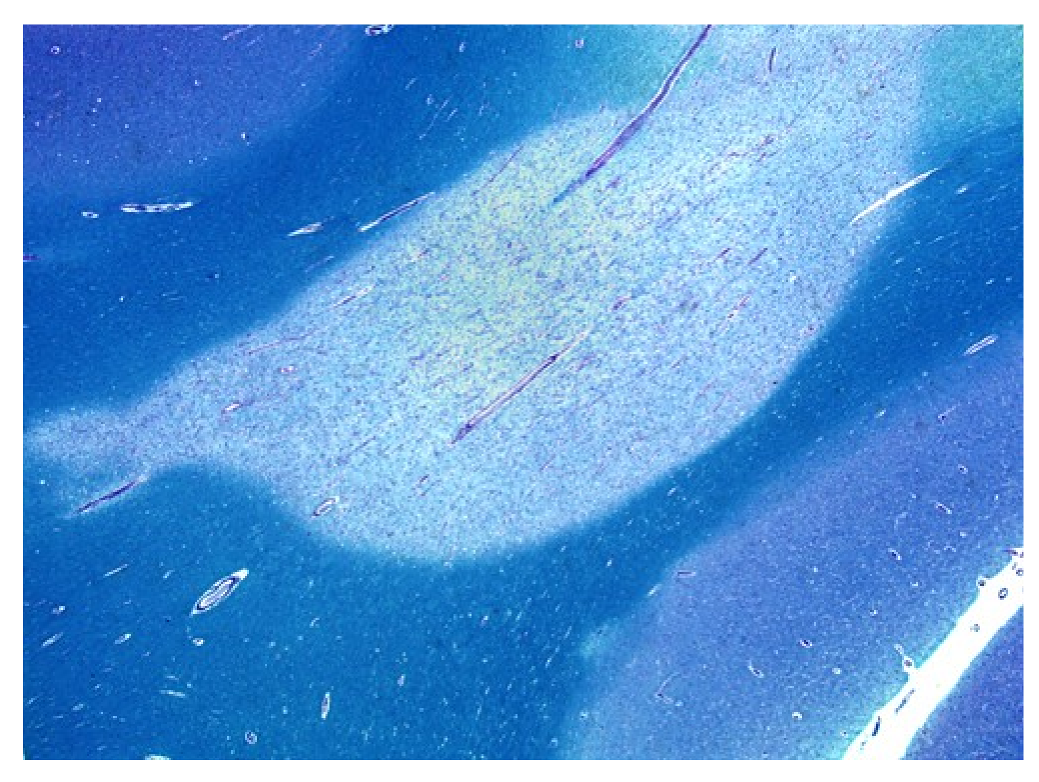
Mikrophotographie einer demyelinisierenden MS-Läsion (CC BY-SA 3.0)



Multiple Sklerose im MRT (CC BY-SA 4.0)



Perivaskuläre Lymphozyten in einer aktiven MS-Plaque.



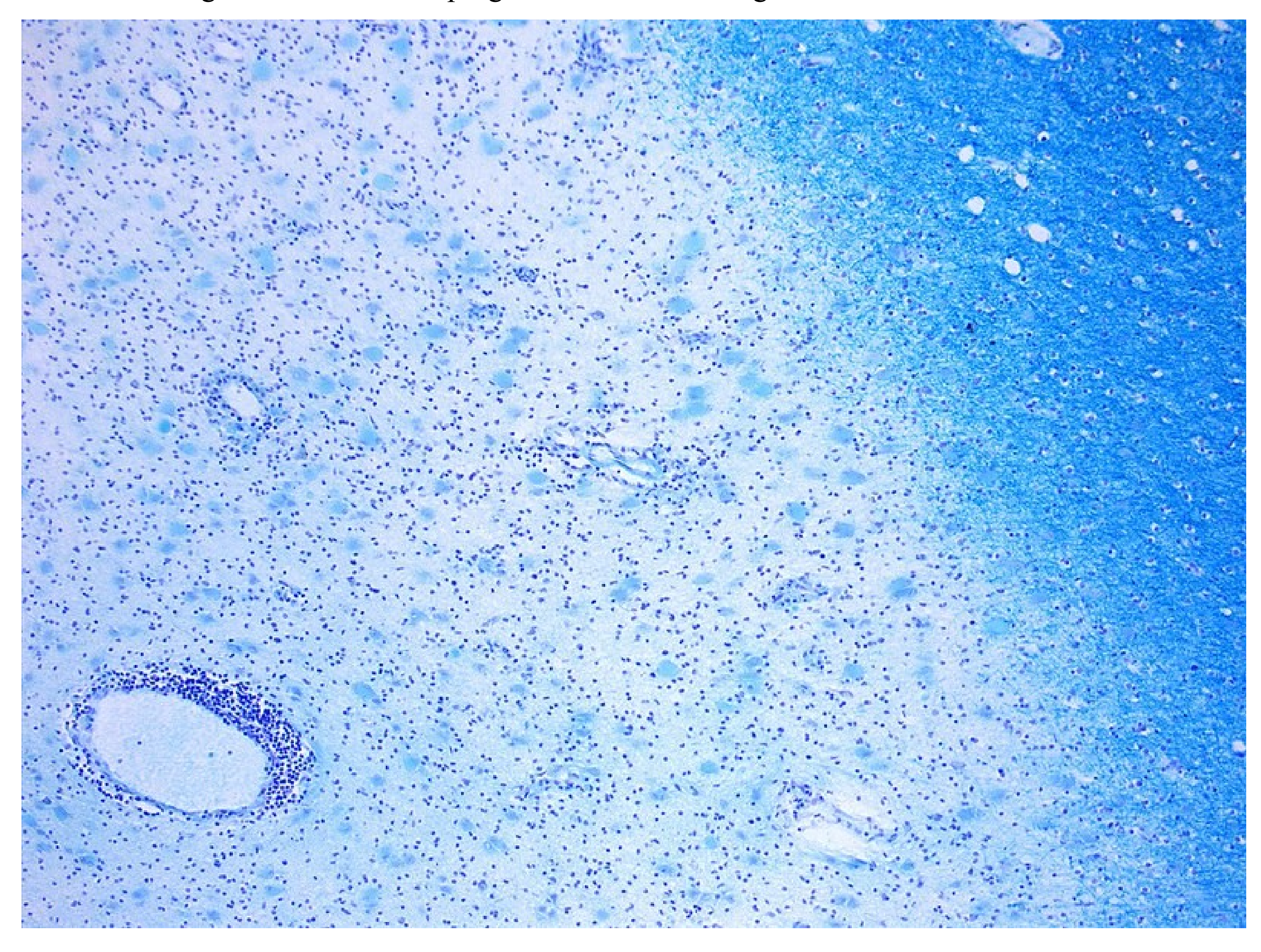
MS-Plakette. Normales Myelin verfärbt sich tiefblau.

2 MYELINSCHEIDE

Die Myelinscheide besteht aus Wasser, Proteinen und Lipiden. Im Zentralnervensystem wird die Hülle von einer Gruppe von Zellen namens Oligodendrozyten synthetisiert. Demyelinisierung fördert das Fehlen von Axonschutz und reduzierte Geschwindigkeit des Nervenimpulses. Nervenfasern mit stark ausgebildeten Myelinscheiden werden als markhaltig oder markreich bezeichnet, und damit unterschieden von markarmen Fasern mit geringer ausgebildeter Myelinscheide und marklosen Fasern ohne Myelinscheide. Eine starke Myelinscheide schützt den umhüllten Neuriten mechanisch und isoliert ihn elektrisch vom umgebenden Milieu; der größere Abstand zwischen intrazellulärer und extrazellulärer Flüssigkeit senkt zudem die spezifische Membrankapazität. Aktive Erregungsleitung ist langsamer als passive (rein elektrotonische) Erregungsleitung. Bei der saltatorischen Erregungsleitung werden Aktionspotentiale nur noch an den sogenannten Ranvier-Schnürringen aufgebaut, wo zwischen zwei umhüllenden Gliazellen die dicke Myelinscheide des Axons unterbrochen ist. Der jeweils circa 0,2 bis 1,5 Millimeter lange Axonabschnitt zwischen zwei solchen Schnürringen wird als Internodium bezeichnet. In diesen internodalen Segmenten verringert die isolierende Myelinscheide Leckströme durch die Membran, weshalb die elektrotonische Ausbreitung der Depolarisation verlustarm über diese weite Strecke möglich ist (größere Membranlängskonstante). Die verringerte Membrankapazität beschleunigt dabei die Umladung der Membran (kleinere Membranzeitkonstante).

Demyelinisierung führt zu mehreren Symptomen, die durch die Funktionen der betroffenen Neuronen bestimmt werden. Zeichen zwischen dem Gehirn und anderen Teilen des Körpers sind unterbrochen; Die Symptome unterscheiden sich von Patient zu Patient und zeigen verschiedene Präsentationen nach klinischer Beobachtung und in Laborstudien. Neuropathologisch ist die MS durch herdförmige (fokale), entzündlich-entmarkende Läsionen im ZNS mit unterschiedlich ausgeprägtem Verlust an Axonen und reaktiver Gliose gekennzeichnet. Möglicherweise führen verschiedene immunologische Mechanismen zum Verlust der Markscheiden: Histologisch definierten Lassmann und Mitarbeiter vier verschiedene Subtypen, wobei Patienten mit einer primär immunologisch induzierten Entmarkung (Subtypen I und II) und solche mit einer primären Erkrankung der Oligodendrogliazellen (Subtyp III und IV) unterschieden werden. Ob sich im Laufe der Chronifizierung der Erkrankung die Ausprägung der Subtypen ändert, bleibt unklar. Jedoch spricht der Nachweis signifikanter Unterschiede im Liquorprofil zwischen Subtyp I einerseits und den Subtypen II und III andererseits - und dabei v. a. das Fehlen oder nur temporäre Vorliegen liquorspezifischer oligoklonaler Banden in den beiden letztgenannten Gruppen - dafür, dass es sich tatsächlich um unterschiedliche immunopathogenetische Entitäten handelt. Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass die individuellen, entzündlich-demyelinisierenden Läsionen,

die die Schub-bezogenen neurologischen Störungen verursachen, nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der chronisch-progressiven Behinderung stehen.



Demyelinisierung bei multipler Sklerose. In der Markscheidenfärbung nach Klüver-Barrera ist eine deutliche Abblassung der (hier blau gefärbten) Markscheiden im Bereich der Läsion erkennbar (Originalvergrößerung 1:100). (CC BY-SA 3.0)

3 BRANDET-SKLEROSE-THEORIE

Es gibt Forschungen, die Geographie, Genetik, Infektionserreger und andere Faktoren als essentiell für die Auslösung der betreffenden Pathologie angeben. In meinem theoretischen Vorschlag betrifft das Problem eine Immunantwort aufgrund von biochemischen Fehlern in Oligodendrozyten, die eine "seltsame Myelinscheide" (defektes Myelin) synthetisieren. Um den Kontext besser zu verstehen und wie die Myelin-Synthese fehlschlägt, muss man Oligodendrozyten verstehen.

3.1 Oligodendrozyten und Myelinveränderungen

Der Begriff Oligodendroglia wurde von Rio Hortega eingeführt, um Neurogliazellen zu beschreiben, die wenige Prozesse in Materialien aufweisen, die durch metallische Imprägnierungstechniken gefärbt wurden. Der Oligodendrozyt ist primär eine myelinbildende Zelle, aber es gibt auch Satelliten-Oligodendrozyten, die nicht direkt mit der Myelinscheide verbunden sein können. Die Satelliten-Oligodendrozyten sind perineural und können dazu dienen, die Mikroumgebung um die Neuronen zu regulieren. Die Plasmamembran kultivierter Oligodendrozyten enthält nachweislich Neurotransmitterrezeptoren, über die Depolarisation der Gliazellen ausgelöst werden kann. Beispiel hierfür sind ionotrope Glutamatrezeptoren. Oligodendrozyten weisen dabei ähnliche Sensibilität gegenüber dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat auf wie Neuronen, bei denen geringe Konzentrationserhöhungen bereits den rezeptorvermittelten Zelltod hervorrufen. Auffällig sind membranständige Wachstumsinhibitoren wie das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG) und das Proteoglykan Versican-2. Zusammen mit den von Astrozyten gebildeten Glianarben stellen sie somit entscheidende Inhibitoren der Neuronregeneration dar. Im Vergleich mit anderen Gliazellen wie Astrozyten lassen sich Oligodendrozyten durch ein elektronendichtes Zytoplasma von diesen unterscheiden. Es sind neben typischen Organellen wie Ribosomen, raues endoplasmatisches Retikulum oder Golgi-Apparat vor allem zahlreiche Mikrotubuli-Filamente als Bestandteile des Zytoplasmazytoskeletts exprimiert. Diese verlaufen in den Zellfortsätzen gebündelt, im Zellkörper ohne übergeordnete Raumstruktur. Interzellularkontakte sind entscheidend für die Funktion der Oligodendrozyten. Die Kontaktfläche des Myelins mit dem Axon wird untergliedert in Internodium, Paranodium und Juxtaparanodium, die jeweils besonders molekular spezialisiert sind. An der internodalen Kontaktfläche sind das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG) und Nectin-ähnliche (NECL) Proteine angereichert. An den Paranodien, die die Ranvier-Schnürringe begrenzen, sind Occludenskontakte (Tight junction, Macula occludens) ausgebildet. Darüber hinaus gibt es Kommunikationskontakte (Gap junctions, Nexus) zwischen Oligodendrozyten und anderen Gliazellen bestehend u. a. aus Connexin-32.

Myelin, von Virchow so genannt, ist eine Spiralstruktur, die aus Erweiterungen der Plasmamembran myelinisierender Gliazellen besteht, den Oligodendrozyten im ZNS. Diese Zellen senden kerzenähnliche Erweiterungen ihrer zytoplasmatischen Membran aus, von denen jede ein Futtersegment um ein Axon, die Myelinscheide, bildet. Mehrere strukturelle Merkmale charakterisieren Myelin. Seine periodische Struktur mit alternierenden konzentrischen Licht- und Elektronendichten wurde bereits 1949 auf dem Myelin-Sehnerv des Meerschweinchens gezeigt. Die dichte Hauptlinie (dunkle Schicht) wird gebildet, wenn die zytoplasmatischen Oberflächen der expandierenden Myelinisierungsprozesse der Oligodendrozyten in einer Position angeordnet werden. Die zwei verschmolzenen äußeren Blättchen (extrazelluläre Apposition) bilden die intraperiodalen Linien (oder kleinere dichte Linien).

Lipide, die in Oligodendrozyten und Myelin gefunden werden, sind auch in anderen Zellmembranen vorhanden, aber in einem anderen Verhältnis. Bei allen Säugetierarten enthält das Myelin Cholesterin, Phospholipide und Glycolipide in Molverhältnissen von 4: 3: 2 bis 4: 4: 2. Daher ist das Molverhältnis von Cholesterin höher als das irgendeines anderen Lipids. Cholesterinester sind im normalen Myelin nicht vorhanden.

Myelin-Proteine, die 30% des Trockengewichts von Myelin ausmachen, sind zum größten Teil bekannte, spezifische Komponenten von Myelin und Oligodendrozyten. Die wichtigsten ZNS-Myelinproteine, MBP und PLP (und die DM-20-Isoform), sind Proteine mit niedrigem Molekulargewicht und machen 80% der Gesamtproteine aus. Eine andere Gruppe von Myelinproteinen, unlöslich nach Solubilisierung von gereinigtem Myelin in 2: 1 Chloroform-Methanol, wurde als Wolfgram-Proteine bezeichnet, da ihre Existenz 1966 von Wolfgram vermutet wurde. Diese Proteine umfassen CNP und andere Proteine.

Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass mehrere Oligodendrozyten / Myelin-Protein-Gene im Immunsystem exprimiert werden. Beim Menschen zeigt die Northern-Blot-Analyse, dass Golli-MBP-Transkripte auch in B-Zelllinien und fetalen, Milz- und menschlichen Thymusmakrophagen exprimiert werden, indem die Genexpressionen, die ein encephalitogenes Protein kodieren, eindeutig mit Zellen und Geweben des Systems verknüpft werden immun. Mehrere Myelinproteine teilen ein Epitop mit Zellen des Immunsystems. Die kürzlich gezeigte Assoziation von Myelinproteinen, MOG und CNP, mit verschiedenen Elementen der Komplementkaskade könnte für Verbindungen zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem relevant sein und einige pathophysiologische Implikationen bei der demyelinisierenden Erkrankung haben.

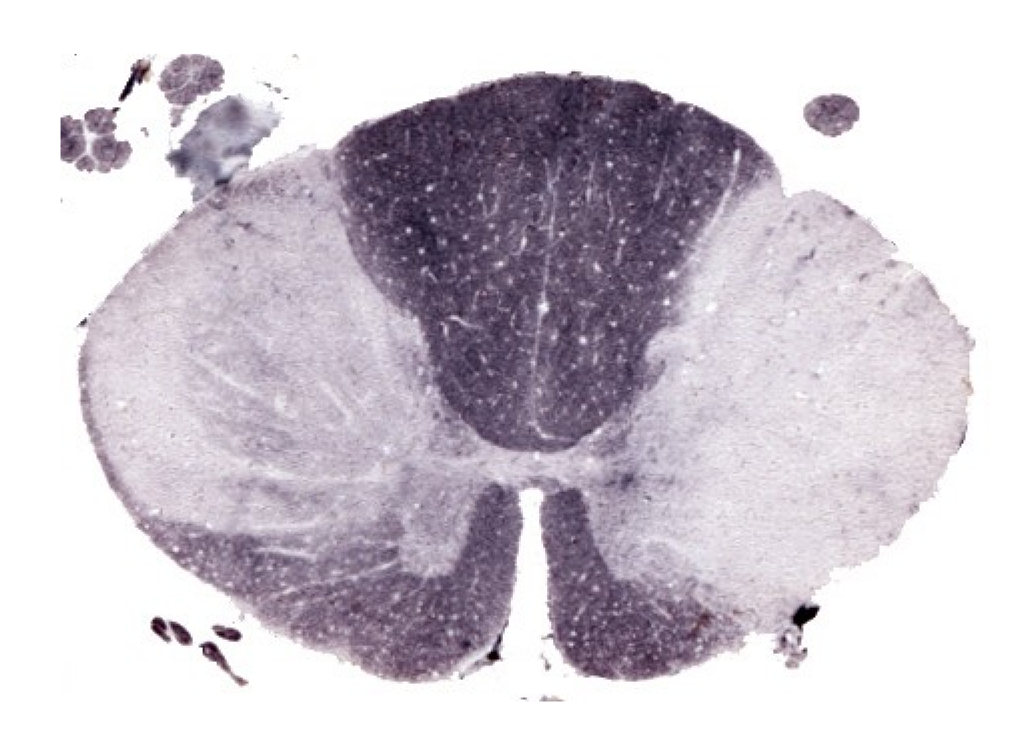
Nach meinen Studien haben Oligodendrozyten Probleme bei der Proteinsynthese der essentiellen Moleküle in der Myelinscheide. Diese Fehler könnten durch genetische Faktoren verursacht werden, die Translation, die Transkription und die Proteinsynthese beeinträchtigen und Probleme bei der Faltung und Proteinschäden verursachen. Darüber hinaus wären gliale

Proteossomen bei der Identifizierung dieser cytosolischen Proteine defizient, was sie zu einem Teil der Myelin-Konstitution macht. Die Mischung von Lipiden mit Wasser und zytosolischen Proteinen erzeugt eine seltsame Myelinscheide, die Nervenimpulse entlang des ZNS leitet, lenkt jedoch die Aufmerksamkeit auf die Abwehrzellen, die "Fremdkörper" in den äußeren Beschichtungen der Axone identifizieren.

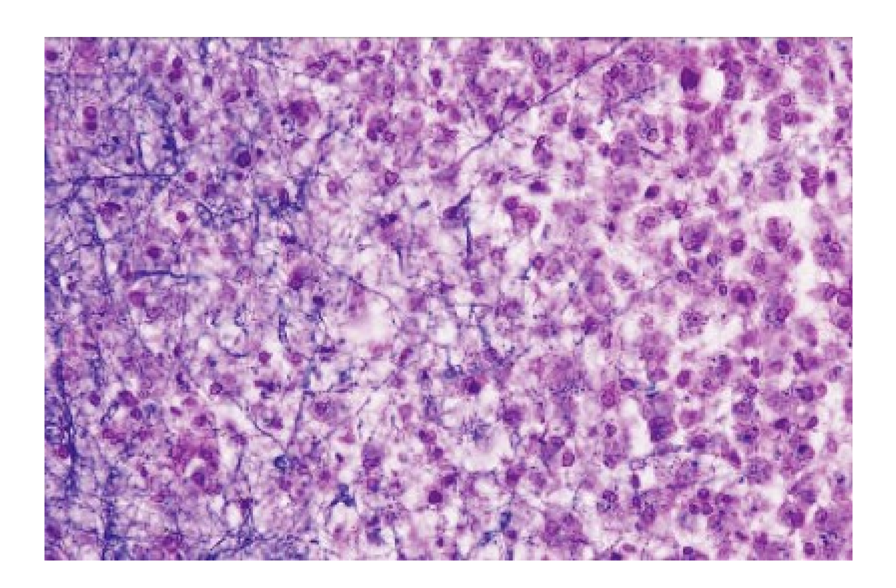
3.2 Immunologie in der Pathophysiologie

Bei Vorhandensein von zytosolischen Proteinen in der Myelinscheide werden die im Nervengewebe vorhandenen Mikroglia aktiviert und sezernieren proinflammatorische Zytokine (IL-1β, TNF-α, IL-12) und Chemokine, die Neutrophile nennen Stoff. Die Mikroglia und / oder B-Lymphozyten und / oder dendritischen Zellen phagozytieren einen Teil des cytosolischen Proteins und nehmen es zu den CD4 + -Lymphozyten, die sich im Lymphknoten befinden, auf. MHC-Klasse-I-Abwehrzellen binden an MHC-Klasse-I-TCD4 + -Lymphozyten. Das kostimulatorische Molekül B7 der Immunzellen wird an das CD28-kostimulatorische Molekül des CD4 + T-Lymphozyten binden. Mit dieser Bindung gelangte das als Antigen erkannte cytosolische Protein von der antigenpräsentierenden Zelle zu den CD4 + T-Lymphozyten.

Rekrutierung von Leukozyten, Neutrophilen beginnt mit der Erkennung der Anwesenheit von zytosolischen Proteinen in der Myelinscheide. Zu dieser Zeit wird die Mikroglia durch die Anwesenheit des "Fremdkörpers" aktiviert und wird proinflammatorische Zytokine wie IL-1β, TNF-α und Chemokine absondern. Das Chemokin bindet vom Rezeptor an die Gefäßwand oder das Gefäßendothel und aktiviert somit Neutrophile durch Bindung an Chemokinrezeptoren auf Neutrophilen. Mit dieser Bindung erhält das neutrophile Integrin mit niedriger Affinität eine hohe Affinität, um an den Integrinrezeptor des Blutgefßes zu binden. Mit Neutrophilen wird der im Neutrophilen vorhandene Selektinrezeptor an den Selektinliganden im Blutgefäß binden. Diese Bewegung wird mehrere Male auftreten und wird durch die Anwesenheit von Gefäßmembranrezeptoren (ICAM, VCAM) erleichtert, bis die Diapedese, die der Übergang vom Neutrophilen zum Gewebe ist, auftritt. Und so die neutrophilen Phagozyten cytosolische Proteine. Biochemische Reaktionen zerstören zytosolische Proteine und initiieren den Abbau der Myelinscheide.



Rückenmark Plaques



aktive Plaque: schaumige Makrophagen am Rand

BIBLIOGRAPHISCHE REFERENZEN

[1] ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. Imunologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

[2] ALBERTS, B. BRAY, D. LEWIS, J. RAFF, M. ROBERTIS, K. WATSON, J.D. Biologia Molecular da Célula. 4.ed./5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006/2010.

[3] ALBERTS B BRAY, D HOPKIN, K JOHNSON, A LEWIS, J RAFF, M. ROBERTS, K WALTER, P. Fundamentos da biologia celular. Porto Alegre: Artmed, 2010.

[4] ASCHERIO A, MUNGER KL (junho de 2007). «Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors». Ann. Neurol. 61 (6): 504–13.

[5] ASCHERIO A, MUNGER KL, SIMON KC (junho de 2010). «Vitamin D and multiple sclerosis». Lancet Neurol. 9 (6): 599–612.

[6] CAMPAGNONI AT, PRIBYL TM, CAMPAGNONI CW, KAMPF K, AMUR-UMARJEE S, LANDRY CF, HANDLEY VW, NEWMAN SL, GARBAY B, AND KITAMURA K. Structure and developmental regulation of the Golli-mbp, a 105-kilobase gene that encompasses the myelin basic protein gene and is expressed in cells in the oligodendrocyte lineage in the brain. J Biol Chem 265: 4930–4938, 1993.

[7] CAMPAGNONI AT AND MACKLIN WB. Cellular and molecular aspects of myelin protein gene expression. Mol Neurobiol 2: 41–89, 1988.

[8] CHARCOT, J. (1868). «Histologie de la sclerose en plaques». Gazette des hopitaux, Paris. 41: 554–5

[9] DYMENT DA, Ebers GC, Sadovnick AD (fevereiro de 2004). «Genetics of multiple sclerosis». Lancet Neurol. 3 (92): 104–10.

[10] GILDEN DH (março de 2005). «Infectious causes of multiple sclerosis». The Lancet Neurology. 4 (3): 195–202.

[11] GRIMA B, ZELENIKA D, JAVOY-AGID F, AND PESSAC B. Identification of new human myelin basic protein transcripts in the immune and central nervous systems. Neurobiol Dis 1: 61–66, 1994.

[12] LUDWIN SK. The pathobiology of the oligodendrocyte. J Neuropathol Exp Neurol 56: 111–124, 1997.

[13] MARRIE RA (dezembro de 2004). «Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology». Lancet Neurol. 3 (12): 709–18.

[14] MATHISEN PM, PEASE S, GARVEY J, HOOD L, AND READHEAD C. Identification of an embryonic isoform of myelin basic protein that is expressed widely in the mouse embryo. Proc Natl Acad Sci USA 90: 10125–10129, 1993.

[15] MORELL P, QUARLES RH, AND NORTON WT. Myelin formation, structure and biochemistry. In: Basic Neurochemistry, edited by Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, and Molinoff PB. New York: Raven, 1994, p. 117–143.
[16] NAKAJIMA K, IKENAKA K, KAGAWA T, ARUGA J, NAKAO J, NAKAHIRA K, SHIOTA C, KIM SU, AND MIKOSHIBA K. Novel isoforms of mouse myelin basic protein predominantly expressed in embryonic stage. J Neurochem 60: 1554–1563, 1993.
[17] PENFIELD W. Neuroglia: normal and pathological. In: Cytology and Cellular Pathology in the Nervous System, edited by Penfield W. New York: Hoeber, 1932, vol. 2, p. 421–479.
[18] PETERS A, PALAY S, AND WEBSTER H DE F. The Fine Structure of the Nervous System: the Neuron and the Supporting Cells. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1991.
[19] PRIBYL TM, CAMPAGNONI CW, KAMPF K, HANDLEY VW, AND CAMPAGNONI AT. The major myelin protein genes are expressed in the human thymus. J Neurosci Res 45: 812–819, 1996.
[20] RAFF MC, MIRSKY R, FIELDS KL, LISAK RP, DORFMAN SH, SILBERBERG DH, GREGSON NA, LEIBOWITZ S, AND KENNEDY MC. Galactocerebroside is a specific cell-surface antigenic marker for oligodendrocytes in culture. Nature 274: 813–816, 1978.
[21] RAMON Y CAJAL S. Degeneration and Regeneration of the Nervous System, edited by May RM. London: Oxford Univ. Press, 1928.
[22] RIO HORTEGA DP. Histogenesis y evolucion normal; exodo y distribucion regional de la microglia. Memor Real Soc Esp Hist Nat 11: 213–268, 1921.
[23] RIO HORTEGA DP. Tercera aportacion al conocimiento morfologico e interpretacion funcional de la oligodendroglia. Memor Real Soc Esp Hist Nat 14: 5–122, 1928.
[24] VIRCHOW R. Ueber das granulirte Aussehen der Wandungen der Gehirnventrikel. Allg Z Psychiat 3: 242–250, 1846.
[25] VIRCHOW R. Ueber das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen substanz in den tierischen Geweben. Virchows Arch Pathol Anat 6: 562, 1854.
[26] WOLFGRAM F. A new proteolipid fraction of the nervous system. I. Isolation and amino acid analysis. J Neurochem 13: 461–470, 1966.
[27] ZELENIKA D, GRIMA B, AND PESSAC B. A new family of transcripts of the myelin basic protein gene: expression in the immune system. J Neurochem 60: 1574–1577, 1992.